

SKIN APPLICATION COMPOSITION

Publication number: JP2001213772 (A)

Publication date: 2001-08-07

Inventor(s): TANAKA NORIMASA

Applicant(s): HEALTH SCIENCE CT KK

Classification:

- international: **A61K9/08; A61K9/12; A61K31/165; A61K36/81; A61P17/00; A61P17/04; A61K9/08; A61K9/12; A61K31/165; A61K36/185; A61P17/00; (IPC-1-7): A61K35/78; A61K31/165; A61K9/08; A61K9/12; A61P17/00; A61P17/04**

- European:

Application number: JP20000020113 20000128

Priority number(s): JP20000020113 20000128

Abstract of JP 2001213772 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a skin application composition excellent in the effect for humidity keeping, protection and itch suppression of the skin, and also low in irritation and high in usefulness for dried skin accompanied with itch such as atopic dermatitis. SOLUTION: This skin application composition contains compounds analogous to capsaicins.

Data supplied from the *esp@cenet* database — Worldwide

(18) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-213772

(P2001-213772A)

(43) 公開日 平成13年8月7日(2001.8.7)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	データベース(参考)
A 6 1 K	31/165	A 6 1 K 31/165	4 C 0 7 6
	9/08	9/08	4 C 0 8 8
	9/12	9/12	4 C 2 0 6
A 6 1 P	17/00	A 6 1 P 17/00	
	17/04	17/04	

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-20113(P2000-20113)	(71) 出願人	398028411 株式会社ヘルスサイエンスセンター 京都市左京区田中門前町103番5号
(22) 出願日	平成12年1月28日(2000.1.28)	(72) 発明者	田中 宣征 京都市左京区田中門前町103番5号 株式 会社ヘルスサイエンスセンター内
		(74) 代理人	100095832 弁理士 細田 芳徳

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚塗布剤組成物

(57) 【要約】

【課題】皮膚の保護、保護および鎮痒効果に優れ、しかも低刺激でアトピー性皮膚炎などの痒みを伴う乾燥肌に対して有用性の高い皮膚塗布剤組成物を提供すること。

【解決手段】カプサイシン類似化合物を含有してなる皮膚塗布剤組成物。

および皮膚刺激を抑制する観点から、1～80重量%であることが好ましい。なお、そう痒軽減効果の速効性を重視する場合には、皮膚塗布剤組成物における低級アルコールの含有量は、20～80重量%であることが好ましく、30～60重量%であることがより好ましい。また、一時的にそう痒を抑制した後、日常のスキンケアとして長期間連続使用する場合には、皮膚塗布剤組成物における低級アルコールの含有量は、1～20重量%であることが好ましく、2～10重量%であることがより好ましい。

【0012】本発明の皮膚塗布剤組成物には、被覆剤が含有されていてもよい。かかる被覆剤を皮膚塗布剤組成物に含有させた場合には、皮膚への密着性を向上させ、カプサイシン類似化合物の含有量を低減させることができる。

【0013】被覆剤としては、酸化亜鉛、酸化チタン、カラミン、酸化的アルミニウム、酸化マグネシウム、酸化ジルコニウム、酸化鉄、酸化クロム、酸化カルシウム、炭酸マグネシウム、炭酸アルミニウム、硫酸バリウム、ヒドロキシアパタイト、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミニウム、酸化アルミニウム、メタケイ酸アルミニウム、マイカ、カオリン、トルマリン、モンモリロナイト、ベントナイト、スメクタイト、酸化セリウム・シリカ複合体、無水ケイ酸、石膏、紺青、カーボンブラック、マイカチタン、オキシ酸化ビスマス、ステアリン酸亜鉛などの金属石鹸、窒化ホウ素、乾燥硫酸アルミニウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸アルミニウム、マグネシウム、シリコン樹脂、サイロンプラウダー、シルクパウダー、ポリエチレン粉末、ポリメタクリル酸メチル粉末、キチン、キトサン、コラーゲン、エラスチン、フィブロイン、セリシン、ヒアルロン酸、アルギン酸セロース、魚鱗屑、シェルパールおよびこれらの塩、これらの成分相互の被覆物および複合体、微粒子化物および粉体をシリコン、フッ素化合物、界面活性剤、高分子化合物で被覆した被覆物ならびに被覆物からなる群より選ばれた少なくとも1種を用いることができる。

【0014】本発明の皮膚塗布剤組成物における被覆剤の含有量は、皮膚保護効果の観点および使用感の観点から、0.1～30重量%であることが好ましく、0.1～20重量%であることがより好ましい。

【0015】本発明の皮膚塗布剤組成物には、尿素が含有されていてもよい。尿素を皮膚塗布剤組成物に含有させた場合には、カプサイシン類似化合物の含有量を低減させることができる。皮膚塗布剤組成物における尿素の含有量は、保湿効果を十分に発現させ、皮膚刺激性を抑制する観点から、0.1～30重量%であることが好ましく、0.5～20重量%であることがより好ましい。

【0016】本発明の皮膚塗布剤組成物には、清涼剤が含有されていてもよい。清涼剤を皮膚塗布剤組成物に含

有させた場合には、カプサイシン類似化合物の含有量を低減させることができる。

【0017】清涼剤としては、メントール、カンフル、ボルネオールおよびそれらを含有するハッカ油、樟腦、ローズマリー油などの植物抽出物が挙げられる。皮膚塗布剤組成物における清涼剤の含有量は、充分な清涼効果を発現させる観点および皮膚刺激を抑制する観点から、0.01～10重量%であることが好ましく、0.5～5重量%であることがより好ましい。

10 【0018】本発明の皮膚塗布剤組成物には、鎮痛剤が含有されていてもよい。鎮痛剤を皮膚塗布剤組成物に含有させた場合には、カプサイシン類似化合物の含有量を低減させることができる。

【0019】鎮痛剤としては、クロタミド、ジフェンヒドラミンおよびその塩などが挙げられる。皮膚塗布剤組成物における鎮痛剤の含有量は、鎮痛効果の観点および皮膚刺激抑制の観点から、0.1～30重量%であることが好ましく、0.5～5重量%であることがより好ましい。

20 【0020】本発明の皮膚塗布剤組成物には、局所麻酔剤が含有されていてもよい。局所麻酔剤を皮膚塗布剤組成物に含有させた場合には、カプサイシン類似化合物の含有量を低減させることができる。

【0021】局所麻酔剤としては、ベンジルアルコール、クロロブタノール、アミノ安息香酸エチル、塩酸プロカインなどの安息香酸エステル類、塩酸メリルカインなどの安息香酸アルカミンエステル類、塩酸クロロプロカインなどのハロゲンまたはオキシアミノ安息香酸アルカミンエステル類、リドカインなどのアニリド系化合物、塩酸ダイクロニンなどの塩酸ジブカインなどのフェノール系化合物、キノリン系化合物、イソキノリン系化合物などの薬剤が挙げられ、これらは単独または2種以上を混合して用いることができる。皮膚塗布剤組成物における局所麻酔剤の含有量は、鎮痛効果の観点および皮膚刺激性の抑制の観点から、0.1～30重量%であることが好ましく、0.5～10重量%であることがより好ましい。

【0022】本発明の皮膚塗布剤組成物には、保湿剤が含有されていてもよい。保湿剤を皮膚塗布剤組成物に含有させた場合には、カプサイシン類似化合物の含有量を低減させることができる。

40 【0023】保湿剤としては、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ヘパリンなどのムコ多糖類、グリセリン、キシトール、ソルビット、トレハロース、植物多糖類、コラーゲン、エラスチン、醣酵代謝産物、塩化ナトリウム、海水成分、ポリアミノ糖縮合物、PCAソーダ、アミノ酸類などが挙げられ、これらは単独または2種以上を混合して用いることができる。皮膚塗布剤組成物における保湿剤の含有量は、保湿効果の観点および使用感（ベタツキの抑制）の観点から、0.01～30

重量%であることが好ましく、0.05~10重量%であることがより好ましい。

【0024】本発明の皮膚塗布剤組成物には、エモリエント剤が含有されていてもよい。エモリエント剤を皮膚塗布剤組成物に含有させた場合には、細胞間脂質を補完し、皮膚のバリア機能を高めることにより、カプサイシン類似物の含有量を低減させることができる。

【0025】エモリエント剤としては、合成セラミド、植物セラミド、動物セラミド、バイオセラミドなどのセラミド類、コレステロール、コレステロールエステル、ステロール、ステロールエステル、リン脂質などが挙げられ、これらは単独または2種以上を混合して用いることができる。皮膚塗布剤組成物におけるエモリエント剤の含有量は、皮膚保護効果の観点および製剤の安定性の観点から、0.1~30重量%であることが好ましく、0.2~10重量%であることがより好ましい。

【0026】本発明の皮膚塗布剤組成物には、前記した成分に加えて、さらに医薬品、医薬部外品、化粧品などに使用されている基剤を含有させてもよい。

【0027】基剤としては、アボガド油、オリーブ油などの動植物油、ラノリン、ミツロウ、ホホバオイルなどのロウ類、イソオクタン酸セチル、ミスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、オレイン酸シランなどのエステル油類、トリ(カプリル・カプリン)酸グリセリド、トリ2-エチルヘキサン酸グリセリンなどのトリグリセリド類、スクワラン、ワセリン、流動パラフィンなどの炭化水素類、セタノール、オクチルドデカノールなどの高級アルコール類、パルミチン酸、ステアリン酸などの高級脂肪酸類、メチルポリシロキサンなどのシリコーン油などの油性基剤、マクロゴール、ポリビニ

ルアルコール、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロースなどの高分子化合物、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、蔗糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、レシチン誘導体、石鹸などの界面活性剤を単独または2種以上を混合して用いることができる。

【0028】さらに、本発明の皮膚塗布剤組成物には、医薬品、医薬部外品、化粧品などに慣用されている着色料、香料、粉体、紫外線吸収剤、pH調整剤、抗酸化剤、殺菌防腐剤、金属イオン封鎖剤、ビタミン類、消炎剤、植物抽出エキスなどを必要に応じて添加することができる。

【0029】本発明の皮膚塗布剤組成物の使用量は、特に限定がない。通常、患部に本発明の皮膚塗布剤組成物を1日に2~3回程度、全身に塗布する場合には1回あたり1~5g程度塗布すればよい。

【0030】

【実施例】次に、本発明を実施例に基づいてさらに詳細に説明するが、本発明はかかる実施例のみに限定されるものではない。

【0031】実施例1~6

表1に示す各成分を混合することにより、皮膚塗布剤組成物を調製し、以下の試験方法で皮膚刺激性を評価した。

【0032】

【表1】

実施例番号	1	2	3	4	5	6
スチレン酸	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
シメチ	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
スチレン酸-β	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
スチレン	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
スチレン/酸/β/γ	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
リジン/β/γ/ε/δ-γ	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
β/γ	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
β/γ-β	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
β-β	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
酸化亜鉛	10.0	—	—	—	—	—
尿素	—	10.0	—	—	—	—
β/γ	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
β-β-β	—	—	0.2	—	—	—
β-β-β	—	—	0.1	—	—	—
β/β/β	—	—	—	—	5.0	—
β/β/β	—	—	—	—	—	2.0
香料	微量	微量	微量	微量	微量	微量
β/β-β	微量	微量	微量	微量	微量	微量

【0033】（試験方法）皮膚塗布剤組成物をフィン・チャンバー(Finn chamber)およびスキャンボルトテープ(S canpor tape)を用いて37名の被験者に49時間間隔貼付し、除去1時間経過後と24時間経過後に皮膚反応を以下の判定基準に基づいて判定した。

【0034】（判定基準）

反応なし : 0
僅かな紅斑 : 0.5
明らかな紅斑 : 1.0
丘疹ないし浮腫を伴う紅斑 : 2.0

【0035】次に、除去1時間経過後と24時間経過後の判定結果のうち、評価の高いほうの結果を選び、評点の総和を被験者数で除し、その商の百分率を皮膚刺激指数とした。

【0036】比較として、市販の痒み止め製剤、精製白色ワセリンについても同様にして皮膚刺激性を評価した。以上の結果を表2に示す。

【0037】

【表2】

30

実施例番号	皮膚刺激指数
1	1.4
2	4.1
3	2.7
4	1.4
5	6.8
6	6.8
精製白色ワセリン	2.7
β/β/β軟膏（興和（株）製、商品名）	27.0
β/β/β軟膏（藤沢薬品工業（株）製、商品名）	27.0
β/β/β軟膏（ロート製薬（株）製、商品名）	16.2

40 【0038】表2に示された結果から、実施例1～6で得られた皮膚塗布剤組成物は、いずれも、皮膚に対する刺激性が非常に弱いことがわかる。

【0039】実験例1

カプサイシンの経皮吸収性の基剤による差を調べるために、マクロゴール軟膏、親水軟膏または白色ワセリン中にカプサイシンが0.005重量%含有されている皮膚塗布剤組成物を調製した。

【0040】これらの皮膚塗布剤組成物と実施例4で得られた皮膚塗布剤組成物とをフランツ(Franz)型の拡散セルを装着した、自作の膜透過実験装置を用いてマウス

50

の皮膚で試験した。

【0041】その結果、24時間経過後の透過量は、実施例4で得られた皮膚塗布剤組成物では $1.8 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ であるのに対し、マクロゴール軟膏では $0 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、親水性軟膏では $0.2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、白色ワセリンでは $0.7 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ であることから、実施例2で得られたエタノールを含有する皮膚塗布剤組成物は、他の汎用基剤が使用されたものよりも皮膚透過性が2倍以上も優れたものであることがわかる。

【0042】実施例7

表3に示す各成分を混合することにより、皮膚塗布剤組成物を調製した。

【0043】

【表3】

実施例番号	7
1-ナフ酸ナトリウム	0.005
ステアリン酸	2.0
ステアリン	5.0
1-ナフ酸ナトリウム	10.0
ミツロウ	2.0
W-(ヘキサデシルステアレート)ナトリウム	0.5
ステアリン	10.0
1-ナフ酸ナトリウム	0.05
カルボキシステアリン酸	0.5
トリエタノールアミン	0.3
エタノール	3.0
防腐剤	微量
精製水	残部

*【0044】得られた皮膚塗布剤組成物を、痒みを有するアトピー性皮膚炎の患者13名に、その患部に4週間連日朝夕に単純塗布させ、痒みスコアを以下の方法で評価し、皮膚所見(乾燥、落屑・皸癬、表皮剥離)の変化を目視で観察した。

【0045】(痒みスコアの評価基準)最も痒いときを100とし、痒みのないときを0として、痒みの程度を0~100までの数値で表し、この数値を痒みスコアとした。

10【0046】その結果、痒みスコアの平均値は、試験開始時には72であったが、試験終了時には23に減少していた。また、刺戟感、赤味、はれなどの副作用は一例も生じなかった。

【0047】痒みスコアおよび皮膚所見の全般改善および副作用を総合的に判断した有用性の評価結果は、やや有用以上が92%であり、アトピー性皮膚炎患者の皮膚の乾燥および痒みに対する効果が高いと判断された。

【0048】実施例8および比較例1

表4に示す各成分を混合することにより、皮膚塗布剤組成物を調製した。

【0049】

【表4】

*

実施例番号	8	比較例1
酸化亜鉛	20.0	20.0
ステアリン	3.0	3.0
ステアリン酸	5.0	5.0
1-ナフ酸ナトリウム	2.0	2.0
精製白色ワセリン	残部	残部
エタノール	5.0	-
1-ナフ酸ナトリウム	0.01	0.01

【0050】なお、実施例8においては、表4中の酸化亜鉛から精製白色ワセリンまでを80℃に加熱溶解した後、混合攪拌し、攪拌下で50℃まで冷却したのち、残りのエタノールおよびノナン酸パニルアミドを溶解させたものを添加し、攪拌下で20℃まで冷却することに

より、皮膚塗布剤組成物を調製した。

【0051】また、比較例1では、表4中のエタノール以外の成分を80℃に加熱溶解した後、混合攪拌し、攪拌下で20℃まで冷却することにより、皮膚塗布剤組成物を調製した。

【0052】次に、そう痒を有する乾燥肌のパネル3名のそう痒部分に、実施例8および比較例1で得られた皮膚塗布剤組成物を左右半分ずつ塗り分けたところ、実施例8で得られた皮膚塗布剤組成物および比較例1で得られた皮膚塗布剤組成物のいずれについても、単純塗布により、落屑・皸瘡が減少した。

【0053】また、実施例8で得られた皮膚塗布剤組成物が用いられた部分には、痒みを抑える効果が現れたが、比較例8で得られた皮膚塗布剤組成物が用いられた部分には、痒みの抑制効果が認められなかった。

【0054】実施例9～10および比較例2～4

*表5に示す各成分を混合することにより、皮膚塗布剤組成物を調製した。

【0055】次に、敏感肌の女性10名にパネルテストで使用感を評価してもらった。使用感は、「すつとして気持ちが良い」、「何も感じない」または「ビリビリする」のいずれかに○印をつけてもらい、その人数を求めた。また、そのときに、今後継続使用を希望するかどうかについて評価してもらった。その結果を表5に併記する。

【0056】

【表5】

実施例番号	9	10	比較例2	比較例3	比較例4
1-メチル-2-ピリゾリドン	0.005	0.01	—	0.01	0.02
1-メチル-2-ピリゾリドン	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
グリセリン	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
精製白色ワセリン	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
ステアリン酸	5.0	5.0	10.0	5.0	5.0
トリセチンアルコール	10.0	10.0	2.0	10.0	10.0
トリセチンアルコール	3.0	3.0	0.5	3.0	3.0
1-メチル-2-ピリゾリドン	3.0	3.0	1.0	3.0	3.0
グリセリン	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
ステアリン酸	3.0	3.0	3.0	—	3.0
防腐剤	微量	微量	微量	微量	微量
精製水	残部	残部	残部	残部	残部
すつとして気持ちが良い	10人	9人	0人	0人	0人
何も感じない	0人	0人	10人	8人	0人
ビリビリする	0人	1人	0人	1人	10人
継続使用の希望者	10人	9人	0人	0人	0人

【0057】表5に示された結果から、比較例2～3で得られた皮膚塗布剤組成物を使用した場合には、何も感じない人が多く、また比較例4で得られた皮膚塗布剤組成物を使用した場合には、ビリビリとした刺激を感じる人が多かった。

【0058】一方、実施例9～10で得られた皮膚塗布剤組成物を使用した人は、すつとして気持ちが良いと回答した人が多く、継続使用の希望者も多いことがわかる。

【0059】実施例11～12

表6に示す各成分を混合することにより、皮膚塗布剤組成物を調製した。

【0060】

【表6】

実施例番号	11	12
グリセリン	0.005	0.005
グリセリン	2.0	—
ステアリン酸	50.0	50.0
トリセチンアルコール	1.5	—
グリセリン	5.0	5.0
1-メチル-2-ピリゾリドン	0.1	0.2
トリセチンアルコール	0.1	0.1
トリセチンアルコール	0.5	—
1-メチル-2-ピリゾリドン	0.3	—
香料	微量	微量
防腐剤	微量	微量
精製水	残部	残部

【0061】次に、頭部の痒みを有するアトピー性皮膚炎の患者5名に、各実施例で得られた皮膚塗布剤組成物

を用いて、実施例7と同様にして痒みスコアを調べてもらった。その結果、いずれの実施例で得られた皮膚塗布剤組成物を使用した場合であっても、痒みスコアの平均値は、試験開始時には6.6であったが、1週間経過後の試験終了時には3.9と低下した。なお、いずれの患者についても、刺激感、赤味などの副作用が認められなかった。

【0062】実施例2

実施例12で得られた皮膚塗布剤組成物35重量部をエアゾール缶に充填し、バルブを装着した後、圧縮窒素ガス65重量部を充填し、エアゾール製品とした。

【0063】次に、背中に痒みを有する敏感肌のパネル10名に、エアゾール製品を使用してもらった結果、10名中8名が痒みが減ったと回答した。また、使用による刺激感などの副作用は認められなかった。

【0064】実施例13

表7に示す各成分を混合することにより、皮膚塗布剤組成物を調製した。

【0065】

【表7】

実施例番号		13
皮膚塗布剤組成物の組成(重量比)	トリファン	0.3
	ヘキサメチレン	適量
	ポリメチルシロキサン(分子量400)	22.5
	ポリメチルシロキサン硬化ヒマシ油	7.0
	大豆レシチン	1.0
	エタノール	40.0
	1-ブチanol	0.1
	d-α-ピネン	0.1
	香料	微量
	防腐剤	微量

10

20

30

*

*【0066】次に、アトピー性皮膚炎の患者5名に、得られた皮膚塗布剤組成物10mLを浴槽内に入れて温浴を毎日してもらった。その結果、温浴開始から2週間後には、乾燥、落屑、皸裂などの皮膚症状が軽減されていることが認められた。また、実施例7と同様にして痒みスコアを調べてもらったところ、試験開始時には平均値が6.5であったのが、4週間経過後には3.7に軽減していた。なお、刺激、赤味などの皮膚の異常を示した患者は認められなかった。

【0067】

【発明の効果】本発明の皮膚塗布剤組成物は、カプサイシン類似化合物が低濃度でも鎮痛効果を発現し、しかも低刺激性であるため、刺激に弱いアトピー性皮膚炎のような痒みを伴う乾燥肌のスキンケア剤などとして好適に使用しうるものである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷
// A61K 35/78

識別記号

FI
A61K 35/78

ターコード(参考)
R

Fターム(参考) 4C076 AA06 AA11 AA24 BR31 CC03
CC18 DD08 DD29 DD37 DD38
DD41 DD46 DD50 DD54 DD69
EE37 EE51 EE54
4C088 AR50 BA33 ZA89 ZB13
4C206 AA01 FA11 MA03 MA05 MA83
ZA89 ZB13